

Плейотропные вазопротективные эффекты высокодозовой терапии аторвастатином на фоне достижения целевого уровня холестерина липопротеинов низкой плотности у пациентов в постинфарктном периоде

Салямова Л. И., Хромова А. А., Квасова О. Г., Коренкова К. Н., Полежаева К. Н., Донецкая Н. А., Павленко К. И.

ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет». Пенза, Россия

Цель. Изучение гиполипидемического и плейотропных вазопротективных эффектов аторвастатина в зависимости от достижения целевого уровня (ЦУ) холестерина (ХС) липопротеинов низкой плотности (ЛНП) у больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST в течение 48 нед. наблюдения.

Материал и методы. Обследованы 125 больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST, по результатам рандомизации получавших аторвастатин 40 или 80 мг/сут. 48 нед. На 7-9 сут., через 24, 48 нед. проводили биохимический анализ крови, эхокардиографию, исследование сонных артерий технологией высокочастотного сигнала и эндотелиальной функции. Обследуемых разделили на группы: высокоэффективной терапии (ВЭТ) — 41 пациент, достигший ЦУ ХС ЛНП на контрольных визитах; относительно эффективной (ОЭТ) — 35 больных, достигших ЦУ на одном визите; недостаточно эффективной (НЭТ) — 49 человек, не достигших ЦУ ХС ЛНП. При статистической обработке данных за достоверные принимали значения $p < 0,05$.

Результаты. Обнаружено уменьшение частоты выявления повышенного уровня мозгового натрийуретического пептида в группах ВЭТ с 41,5 до 17% ($p < 0,01$), ОЭТ с 48,6 до 23% ($p < 0,01$), без динамики в группе НЭТ. Скорость клубочковой фильтрации в группе НЭТ снизилась на 8% ($p < 0,01$). В группе ВЭТ выявлено уменьшение артериального эластанса на 9,4%, толщины комплекса интима-медиа на 9,9%, снижение частоты отрицательной и прирост положительной реакции по индексу реактивности ($p < 0,05$).

Заключение. Результаты демонстрируют важность достижения ЦУ ХС ЛНП для максимально благоприятной динамики мозгового натрийуретического пептида, структурно-функциональных характеристик артериальной системы.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, аторвастатин, плейотропные эффекты, холестерин, липопротеины низкой плотности, толщина комплекса интима-медиа, левожелудочково-артериальное сопряжение, эндотелиальная функция.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 13/12-2021

Рецензия получена 23/02-2022

Принята к публикации 17/03-2022



Для цитирования: Салямова Л. И., Хромова А. А., Квасова О. Г., Коренкова К. Н., Полежаева К. Н., Донецкая Н. А., Павленко К. И. Плейотропные вазопротективные эффекты высокодозовой терапии аторвастатином на фоне достижения целевого уровня холестерина липопротеинов низкой плотности у пациентов в постинфарктном периоде. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2022;21(7):3157. doi:10.15829/1728-8800-2022-3157. EDN YCRACC

Pleiotropic vasoprotective effects of high-dose atorvastatin therapy in the context of achieving the target low-density lipoprotein cholesterol in patients after myocardial infarction

Salyamova L. I., Khromova A. A., Kvasova O. G., Korenkova K. N., Polezhaeva K. N., Donetskaya N. A., Pavlenko K. I.
Penza State University. Penza, Russia

Aim. To study the lipid-lowering and pleiotropic vasoprotective effects of atorvastatin depending on the achievement of the target low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) level in patients after ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI) within 48-week follow-up period.

Material and methods. A total of 125 patients with STEMI, randomized to receive atorvastatin 40 or 80 mg per day for 48 weeks, were examined. On days 7-9, after 24, 48 weeks, we performed biochemical blood tests, echocardiography, as well as assessed the carotid arteries

and endothelial function. The subjects were divided into the following groups: high-efficiency therapy (HET) — 41 patients who reached target LDL-C at control visits; moderate-efficiency therapy (MET) — 35 patients who achieved target LDL-C at one visit; low-efficiency therapy effective (LET) — 49 people who did not reach the target LDL-C. Differences were considered significant at $p < 0,05$.

Results. A decrease in detection rate of an elevated brain natriuretic peptide was found in HET group from 41,5 to 17% ($p < 0,01$) and in MET

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: l.salyamova@yandex.ru

Тел.: +7 (962) 472-67-84

[Салямова Л. И. — к.м.н., доцент, ORCID: 0000-0001-7130-0316, Хромова А. А. — к.м.н., доцент, ORCID: 0000-0001-7239-6620, Квасова О. Г. — старший преподаватель кафедры "Терапия", ORCID: 0000-0001-7008-6995, Коренкова К. Н. — аспирант кафедры "Терапия", ORCID: 0000-0001-7117-0937, Полежаева К. Н. — аспирант кафедры "Терапия", ORCID: 0000-0002-4227-4638, Донецкая Н. А. — аспирант кафедры "Терапия", ORCID: 0000-0001-6423-6889, Павленко К. И. — аспирант кафедры "Терапия", ORCID: 0000-0002-9409-3484].

group from 48,6 to 23% ($p<0,01$), while no changes in the LET were revealed. The glomerular filtration rate in the LET group decreased by 8% ($p<0,01$). In the HET group, a decrease in arterial elastance by 9,4%, intima-media thickness by 9,9%, a decrease in the frequency of a negative response and an increase in a positive response ($p<0,05$) were revealed.

Conclusion. The results demonstrate the importance of achieving target LDL-C for the most favorable dynamics of brain natriuretic peptide, structural and functional characteristics of the arterial system.

Keywords: myocardial infarction, atorvastatin, pleiotropic effects, cholesterol, low-density lipoproteins, intima-media thickness, left ventricular-arterial junction, endothelial function.

Relationships and Activities: none.

Salyamova L. I.* ORCID: 0000-0001-7130-0316, Khromova A. A. ORCID: 0000-0001-7239-6620, Kvasova O. G. ORCID: 0000-0001-7008-6995,

Korenkova K. N. ORCID: 0000-0001-7117-0937, Polezhaeva K. N. ORCID: 0000-0002-4227-4638, Donetskaya N. A. ORCID: 0000-0001-6423-6889, Pavlenko K. I. ORCID: 0000-0002-9409-3484.

*Corresponding author: l.salyamova@yandex.ru

Received: 13/12-2021

Revision Received: 23/02-2022

Accepted: 17/03-2022

For citation: Salyamova L. I., Khromova A. A., Kvasova O. G., Korenkova K. N., Polezhaeva K. N., Donetskaya N. A., Pavlenko K. I. Pleiotropic vasoprotective effects of high-dose atorvastatin therapy in the context of achieving the target low-density lipoprotein cholesterol in patients after myocardial infarction. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022;21(7):3157. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2022-3157. EDN YCRACC

БЭТ — высокоэффективная терапия, ГМГ-КоА-редуктаза — 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим А редуктаза, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ИМнСТ — ИМ с подъемом сегмента ST, ИРе — индекс реактивности, ЛВП — липопротеины высокой плотности ЛЖ — левый желудочек, ЛЖАС — левожелудочково-артериальное сопряжение, ЛНП — липопротеины низкой плотности, НЭТ — недостаточно эффективная терапия, ОСА — общие сонные артерии, ОЭТ — относительно эффективная терапия, рСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации, СРБ — С-реактивный белок, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ТКМ — толщина комплекса интима-медиа, УЗ — ультразвуковой, ХС — холестерин, ХС нелВП — ХС, не входящий в состав ЛВП, ЦУ — целевой уровень, ЭФ — эндотелиальная функция, BNP — мозговой натрийуретический пептид, BSA — body surface area (площадь поверхности тела), Еа — артериальный эластанс, Еес — конечно-систолический левожелудочковый эластанс, Еа/Еес — индекс ЛЖАС.

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- Статины являются обязательным компонентом фармакотерапии пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST.
- Помимо гиполипидемического действия atorvastatin оказывает множество плеiotропных эффектов.

Что добавляют результаты исследования?

- Достижение и поддержание целевого уровня холестерина липопротеинов низкой плотности на фоне терапии atorvastatinом в течение 48 нед. сопровождается уменьшением мозгового натрийуретического пептида, улучшением эндотелиальной функции.
- Только высокоэффективное лечение atorvastatinом способствует максимально выраженному уменьшению толщины комплекса интима-медиа и показателей жесткости общих сонных артерий, снижению артериального эластанса.

Key messages

What is already known about the subject?

- Statins are an essential component of pharmacotherapy in patients with ST-segment elevation myocardial infarction.
- In addition to the lipid-lowering effect, atorvastatin has many pleiotropic effects.

What might this study add?

- Achievement and maintenance of target low-density lipoprotein cholesterol levels during 48-week atorvastatin therapy accompanied by a decrease in brain natriuretic peptide and an improvement in endothelial function.
- Only high-efficiency atorvastatin therapy contributes to the most pronounced decrease in intima-media thickness and the stiffness of common carotid arteries, and a decrease in arterial elastance.

Введение

Несмотря на несомненные успехи медицины, сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) остаются одной из основных причин смерти взрослого населения в мире. По данным Всемирной организации здравоохранения в 2016г на долю кардиоваскулярной патологии пришлось 17,9 млн смертей — 43,7% всех причин. В первом десятилетии XXI века наблюдалось прогрессирующее снижение стандартизованных по возрасту коэффициентов прежде-

временной смертности от основных неинфекционных заболеваний, но в последующем произошло значительное замедление данного процесса [1, 2].

Нередко ССЗ развиваются у лиц трудоспособного возраста. В России в 2014г смертность от болезней системы кровообращения составила 19,4% умерших от всех причин в возрасте 35-39 лет и 41,6% в возрасте 55-59 лет [3]. В свою очередь, увеличивающаяся продолжительность жизни населения и высокая распространенность ССЗ со-

проводятся ростом показателей инвалидности, накладывая серьезное социально-экономическое бремя на систему здравоохранения и экономику страны в целом. Поэтому внедрены и активно проводятся программы первичной и вторичной профилактики ССЗ [4].

Ингибиторы 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим А редуктазы (ГМГ-КоА-редуктазы) являются одной из основных групп препаратов для лечения пациентов с заболеваниями атеросклеротического генеза, в т.ч. ишемической болезнью сердца (ИБС) и острым инфарктом миокарда (ИМ) [5]. Механизм действия статинов связан с селективным блокированием фермента, участвующего в превращении 3-гидрокси-3-метилглутарил-КоА в мевалонат — предшественник холестерина (ХС). Как следствие, происходит экспрессия рецепторов к липопротеинам низкой плотности (ЛНП) в гепатоцитах для восстановления внутриклеточного дефицита с последующим снижением концентрации ХС ЛНП в крови [6].

Помимо прямого гиполипидемического действия статины оказывают важные плеiotропные эффекты. В ряде рандомизированных клинических исследований была продемонстрирована роль статинов в снижении сердечно-сосудистой смертности, что вызвало большой интерес к обоснованию полученного эффекта и детальному изучению дополнительных положительных свойств этих препаратов у разных категорий больных [7]. Однако влияние статинов на структурно-функциональные свойства артерий изучено недостаточно. Остается неясным, какие именно звенья вазопротекции обусловлены улучшением липидного профиля, дозозависимым эффектом, а какие плеiotропным действием препаратов [8].

К настоящему моменту большая доказательная база плеiotропных эффектов получена на фоне лечения аторвастатином. Препарат оказывает противовоспалительное и антиоксидантное действие, улучшает эндотелиальную функцию (ЭФ), стабилизирует атеросклеротические бляшки, влияет на тромбоз [6].

Вместе с тем, безусловный интерес представляет анализ взаимосвязи между достижением целевого уровня (ЦУ) ХС ЛНП и вазопротективным действием аторвастатина в различных участках артериального русла. Изучение указанных аспектов статинотерапии может способствовать углублению представлений о значении этой группы лекарственных средств в первичной и вторичной профилактике ССЗ.

Цель настоящего исследования состояла в изучении гиполипидемического и плеiotропных вазопротективных эффектов аторвастатина в зависимости от достижения ЦУ ХС ЛНП у больных ИМ с подъемом сегмента ST (ИМпST) в течение 48 нед. наблюдения.

Материал и методы

Рандомизированное одноцентровое открытое проспективное клиническое исследование проводили на кафедре “Терапия” ФГБОУ ВО “Пензенский государственный университет” (ПГУ) [9]. Протокол зарегистрирован Локальным этическим комитетом ПГУ. Все пациенты подписывали информированное согласие.

Критерии включения: ИМпST, подтвержденный электрокардиографией, диагностически значимым повышением тропонина I, коронароангиографией [5, 10]; гемодинамически значимый стеноз только одной коронарной артерии при окклюзии других артерий <50%, ствола левой венечной артерии <30%; возраст больных 35-65 лет.

Критериями не включения являлись: сахарный диабет 1 типа; сахарный диабет 2 типа, требующий терапии инсулином; повторный или рецидивирующий ИМ; активные заболевания печени или повышение активности “печеночных” ферментов неясного генеза; хроническая сердечная недостаточность III-IV функционального класса; тяжелая сопутствующая патология; индивидуальная непереносимость статинов.

Всего в исследование включен 141 больной. Завершили 48 нед. наблюдения 125 (88,7%) человек. Причины выбывания из исследования: один пациент умер в остром периоде ИМ из-за разрыва сердечной мышцы; один больной умер на 10 мес. из-за отека легких (по данным аутопсии). Три пациента переехали в другой город; 11 человек прекратили наблюдение по причине низкой приверженности.

Средний возраст пациентов составил $51,2 \pm 8,8$ лет. Среди больных преобладали мужчины — 109 (87,2%) человек. В первые 24-96 ч от индексного события больных рандомизировали методом генерации случайных чисел в две группы: 1 группа получала аторвастатин в дозе 80 мг/сут. ($n=61$), 2 группа — в дозе 40 мг/сут. ($n=64$). Продолжительность терапии составила 48 нед., на протяжении которых больные обеспечивались препаратом.

На 7-9 сут. от начала заболевания, через 24 и 48 нед. лечения проводили комплексное клинико-лабораторное и инструментальное обследование на фоне фармакотерапии согласно рекомендациям по ведению пациентов с ИМпST [5].

В биохимическом анализе крови определяли уровни общего ХС (ОХС), ХС липопротеинов высокой плотности (ЛВП), триглицеридов, мозгового натрийуретического пептида (BNP), С-реактивного белка (СРБ), креатинина с помощью аппарата OLYMPUS AU400 (“Olympus Corporation”, Япония). В дальнейшем рассчитывали уровень ХС ЛНП по формуле Фридвальда и ХС, не входящего в состав ЛВП (ХС неЛВП), представляющего собой разность между ОХС и ХС ЛВП [11], а также скорость клубочковой фильтрации (рСКФ) по формуле CKD-EPI.

Стандартную эхокардиографию и перичесерные ниже исследования выполняли на ультразвуковом (УЗ) сканере MyLab (“Esaote”, Италия).

Взаимодействие левого желудочка (ЛЖ) и артериального русла изучали с расчетом следующих показателей: E_a — артериальный эластанс, E_a/BSA — артериальный эластанс, приведенный к площади поверхности тела; E_{es} — конечно-систолический левожелудочковый эластанс, E_{es}/BSA — конечно-систолический левожелудочковый эластанс, приведенный к площади поверхно-

Таблица 1

Сравнительная характеристика групп ВЭТ, ОЭТ и НЭТ

Показатели	ВЭТ (n=41)	ОЭТ (n=35)	p ₁₋₂	НЭТ (n=49)	p ₁₋₃	p ₂₋₃
	1	2		3		
Возраст, лет	51,3±7,9	51,5±8,4	0,432	50,8 (43; 59)	0,295	0,528
Мужчины, n (%)	39 (95,1)	31 (88,6)	0,567	42 (85,7)	0,943	0,601
Женщины, n (%)	2 (4,9)	4 (11,4)	0,613	7 (14,3)	0,785	0,484
Рост, см	174,5±7,2	173,1±9,1	0,702	171,8±6,7	0,372	0,649
Масса тела, кг	86,2±13,8	81,8±13,1	0,072	79,2±11,5	0,113	0,356
Индекс массы тела, кг/м ²	28,1±4,0	27,2±3,4	0,218	26,8 (24; 28,8)	0,592	0,527
ОХС, ммоль/л	6,4 (5,9; 6,9)	6,2 (5,5; 6,9)	0,519	5,6 (5,2; 5,9)	0,017	0,036
ХС ЛНП, ммоль/л	4,6 (4,2; 5,1)	4,0 (3,6; 4,4)	0,009	3,6 (3,3; 3,9)	0,0001	0,102
ФВ ЛЖ, %	47,2 (45; 49,4)	49 (46,3; 51,8)	0,294	51,5 (49; 54)	0,036	0,156
САД, мм рт.ст.	116±10,2	116±10,1	0,448	115 (110; 124)	0,753	0,359
ДАД, мм рт.ст.	75±6,9	73 (70; 80)	0,536	74 (70; 80)	0,604	0,599
ЧСС, уд./мин	68±6,3	73 (65; 71)	0,739	68 (64; 71)	0,591	0,481
Медикаментозное лечение						
Статины (аторвастатин), n (%)	41 (100)	35 (100)	1,000	49 (100)	1,000	1,000
Двойная антиагрегантная терапия, n (%)	41 (100)	35 (100)	1,000	49 (100)	1,000	1,000
β-адреноблокаторы, n (%)	34 (83)	28 (80)	0,737	40 (82)	0,901	0,817
Ингибиторы АПФ или сартаны, n (%)	33 (80,5)	30 (86)	0,524	39 (80)	0,953	0,476
Антагонисты кальция, n (%)	4 (9,7)	1 (3)	0,241	5 (8)	0,777	0,338

Примечание: данные представлены в виде $M \pm SD$ при нормальном распределении, при неправильном — Me (Q25%; Q75%); достоверные различия выделены жирным шрифтом. АПФ — ангиотензинпревращающий фермент, ВЭТ — высокоэффективная терапия, ДАД — диастолическое артериальное давление, НЭТ — недостаточно эффективная терапия, ОХС — общий холестерин, ОЭТ — относительно эффективная терапия, САД — систолическое артериальное давление, ФВ ЛЖ — фракция выброса ЛЖ, ХС ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности, ЧСС — частота сердечных сокращений.

сти тела; Ea/Ees — индекс левожелудочково-артериального сопряжения (ЛЖАС) [12].

Локальную жесткость общих сонных артерий (ОСА) определяли УЗ методом технологией высокочастотного сигнала RF. Регистрировали толщину комплекса интимамедиа (ТКИМ), коэффициент поперечной растяжимости DC, индексы жесткости α и β .

ЭФ оценивали по результатам УЗ исследования плечевой артерии с помощью пробы с постокклюзионной реактивной гиперемией по модифицированной методике Celermajer D [13]. Определяли потокозависимую вазодилатацию и индекс реактивности (ИРе).

Обработку полученных в исследовании результатов проводили с использованием лицензионной версии программы Statistica 13.0 ("StatSoft Inc.", США). Симметричное распределение значения показано средней величиной и стандартным отклонением ($M \pm SD$), оценку связанных и несвязанных выборок проводили критерием Стьюдента. Значения, отличные от нормального распределения, представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (Q25; Q75); для изучения несвязанных выборок применяли критерий Манна-Уитни, для связанных — тест Вилкоксона. При сопоставлении качественных признаков использовали критерий χ^2 для несвязанных выборок, критерий МакНемара — при парном сравнении. Для оценки динамики показателей применяли метод однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA) с применением критерия Ньюмена-Кейлса. Значения представлены с 95% доверительным интервалом. В качестве порога статистической значимости принимали значение $p < 0,05$.

Результаты

Во время проведения исследования действовали согласно Российским рекомендациям по коррекции нарушений липидного обмена VI пересмотра, поэтому ЦУ ХС ЛНП считали значения $< 1,5$ ммоль/л и/или снижение $\geq 50\%$ от исходных показателей при уровне 1,5-3,5 ммоль/л [14].

Для оценки лабораторных и инструментальных параметров все обследуемые были ретроспективно разделены на группы. Включение в первую группу ($n=41$) — высокоэффективной терапии (ВЭТ) обусловливалось достижением ЦУ ХС ЛНП на обоих контрольных визитах. Во вторую группу ($n=35$) — относительно эффективной терапии (ОЭТ) вошли пациенты, у которых достижение ЦУ показателя диагностировалось только через 24 или 48 нед. наблюдения. Третью группу ($n=49$) — недостаточно эффективной терапии (НЭТ) составили больные, не достигшие ЦУ ХС ЛНП. Сравнимые лица не отличались по возрасту, полу и ряду показателей (таблица 1). В анализируемых группах проводилась сопоставимая фармакотерапия на протяжении всего периода наблюдения в соответствии с клиническими рекомендациями по ведению больных с ИМnST [5].

В группе ВЭТ 26 (63,4%) человек принимали аторвастатин в дозе 80 мг и 15 (36,6%) пациентов — в дозе 40 мг; в группе ОЭТ — 16 (45,7%) и 19 (54,3%)

больных, в группе НЭТ — 19 (38,8%) и 30 (61,2%) человек, соответственно. Лечение аторвастатином в указанных дозах было фиксированным на протяжении всего периода наблюдения и не предполагало титрации дозы, а также проведения комбинированной терапии в соответствии с использовавшимися в период включения больных стандартами оказания помощи при ИМпСТ^{1, 2}.

Динамика липидных показателей

При анализе показателей липидного профиля на 7-9 сут. выявлены более высокие значения ОХС в группе ВЭТ и ОЭТ по сравнению с группой НЭТ ($p < 0,05$). Уровень ХС ЛНП оказался наибольшим в группе ВЭТ в отличие от сравниваемых групп ($p < 0,01$). Оценка динамики липидного профиля у пациентов группы ВЭТ выявила снижение уровня ОХС через 24 нед. на 48,4% и спустя 48 нед. на 45,3% ($p < 0,01$) за счет уменьшения концентрации в крови ХС ЛНП на 63 и 61%, соответственно ($p < 0,01$). В группе ОЭТ через 24 и 48 нед. выявлено снижение ОХС на 37,1 и 35,5% ($p < 0,01$) за счет уменьшения уровня ХС ЛНП на 47,5 и 45% ($p < 0,01$). В 3-й группе наблюдалась наименее выраженная динамика вышеперечисленных показателей: уровень ОХС снизился на 26,8-21,4%, ХС ЛНП на 33,3-27,8%, соответственно, через 24-48 нед. наблюдения ($p < 0,01$).

Сравниваемые лица не различались по значениям ХС ЛВП на 7-9 сут. от начала заболевания. В группе ВЭТ зарегистрировано снижение уровня ХС ЛВП на 16,7% ($p < 0,01$) к 24 нед. наблюдения (с 1,2 до 1,0 ммоль/л) с последующим повышением до 1,1 ммоль/л к 48 нед. В группах сравнения достоверной динамики показателей ХС ЛВП на протяжении всего периода наблюдения не выявлено (рисунок 1).

При анализе уровня ХС неЛВП значения $\geq 2,2$ ммоль/л в группе ВЭТ на 7-9 сут. зарегистрированы у 36 (87,8%) человек. На фоне эффективной липидснижающей терапии зарегистрировано снижение частоты выявления повышенного уровня этого показателя: через 24 нед. — у 15 (36,6%) пациентов ($p < 0,05$) и через 48 нед. — у 17 (41,5%) человек ($p < 0,05$). У пациентов группы ОЭТ исходно повышенные значения ХС неЛВП отмече-

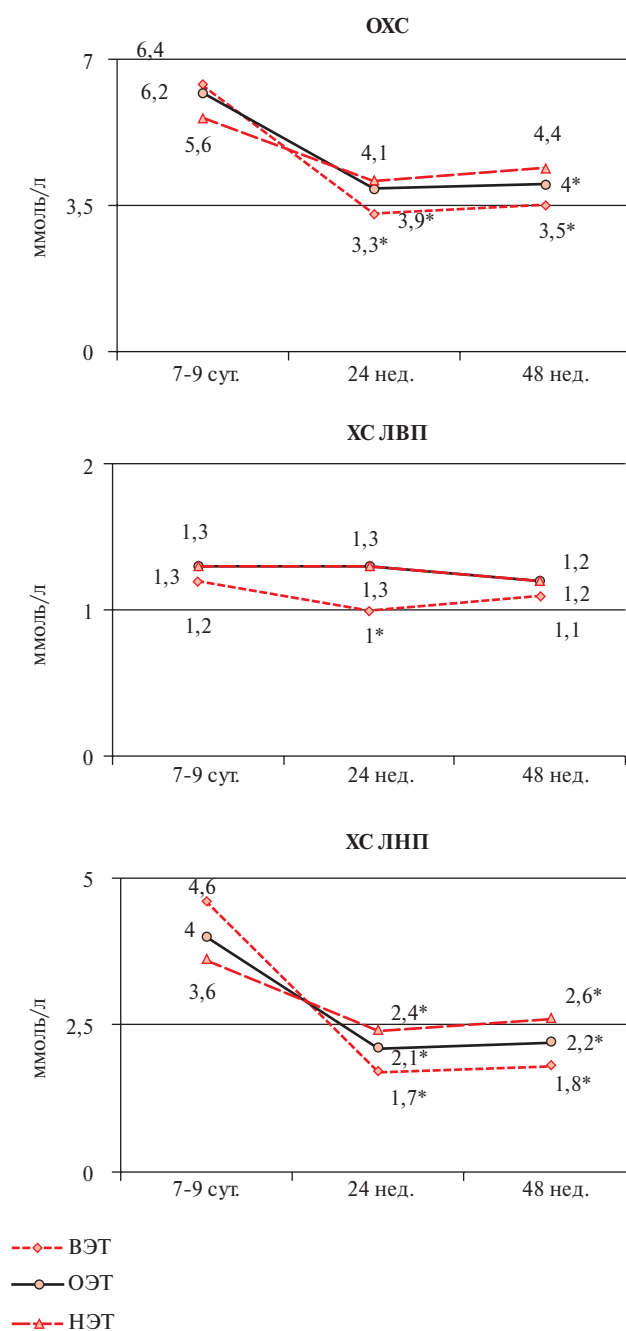


Рис. 1 Динамика показателей липидного обмена у пациентов с ИМпСТ в группах сравнения.

Примечание: * — $p < 0,01$ — достоверные отличия между значениями на 7-9 сут. и последующих визитах. ВЭТ — высокоэффективная терапия, НЭТ — недостаточно эффективная терапия, ОХС — общий холестерин, ОЭТ — относительно эффективная терапия, ХС ЛВП — холестерин липопротеидов высокой плотности, ХС ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности.

ны у 26 (74,3%) больных без достоверной динамики через 24 нед. — у 22 (62,9%) пациентов. Через 48 нед. ХС неЛВП $\geq 2,2$ ммоль/л диагностирован у 16 (45,7%) человек ($p < 0,05$). В группе НЭТ уровень ХС неЛВП не изменялся, оставаясь высо-

¹ Приказ Министерства Здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 6 сентября 2005 года № 548 "Об утверждении стандарта медицинской помощи больным с острым инфарктом миокарда". <http://www.consultant.ru/cons/cgi/online.cgi?req=doc&base=EXP&n=411152&dst=100001#AktPgeSbxtOmUGFM>.

² Приказ Минздрава России от 01.07.2015 № 404ан "Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при остром инфаркте миокарда (с подъемом сегмента ST электрокардиограммы)" (Зарегистрировано в Минюсте России 20.07.2015 №38092). http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_183746/.

Таблица 2

Динамика лабораторных показателей в группах сравнения

Показатель	Группа	7-9 сут. (n=125)	24 нед. (n=125)	48 нед. (n=125)	p ₁₋₂	p ₁₋₃
		1	2	3		
СРБ, г/л	ВЭТ	16,4 (9,5; 23,4)	2,5 (1,3; 3,6)	2,3 (1,5; 3,1)	0,001	0,001
	ОЭТ	19,1 (4,4; 33,9)	2,4 (1,4; 3,3)	3,8 (1,5; 6,1)	0,015	0,011
	НЭТ	14,4 (9,2; 19,5)	2,7 (1,6; 3,8)	3,0 (1,6; 4,5)	0,001	0,001
BNP, пг/мл	ВЭТ	205,6 (79,1; 332,1)	142,1 (31,6; 252,6)	104,7 (40,4; 169,0)	0,022	0,014
	ОЭТ	130,3 (65,9; 194,6)	81,5 (42,1; 120,8)	52,3 (23,0; 81,6)	0,024	0,002
	НЭТ	89,5 (56,0; 123,0)	43,5 (29,2; 57,8)	64,7 (26,8; 102,6)	0,046	0,193
Креатинин, мкмоль/л	ВЭТ	93,9 (87,9; 99,9)	91,5 (86,8; 96,2)	92,2 (87,9; 96,6)	0,236	0,321
	ОЭТ	87,8 (81,6; 94,0)	90,6 (85,5; 95,6)	87,2 (82,4; 92,1)	0,198	0,773
	НЭТ	89,4 (84,5; 94,2)	90,8 (87,6; 94,0)	96,4 (91,1; 101,6)	0,516	0,008
pСКФ СКД-ЕPI, мл/мин/1,73 м ²	ВЭТ	83,6 (76,7; 90,6)	84,1 (79,4; 88,9)	86,3 (81,0; 91,6)	0,631	0,524
	ОЭТ	87,8 (81,3; 94,4)	84,7 (78,9; 90,4)	86,9 (80,9; 93,0)	0,453	0,726
	НЭТ	84,5 (79,3; 89,6)	83,1 (78,9; 87,3)	77,7 (73,9,9; 81,4)	0,560	0,011

Примечание: p — различия между исходными значениями и последующими визитами. Достоверные различия выделены жирным шрифтом. Значения представлены в виде среднего с указанием 95% доверительного интервала. ВЭТ — высокоэффективная терапия, НЭТ — недостаточно эффективная терапия, ОЭТ — относительно эффективная терапия, pСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации, СРБ — С-реактивный белок, BNP — мозговой натрийуретический пептид.

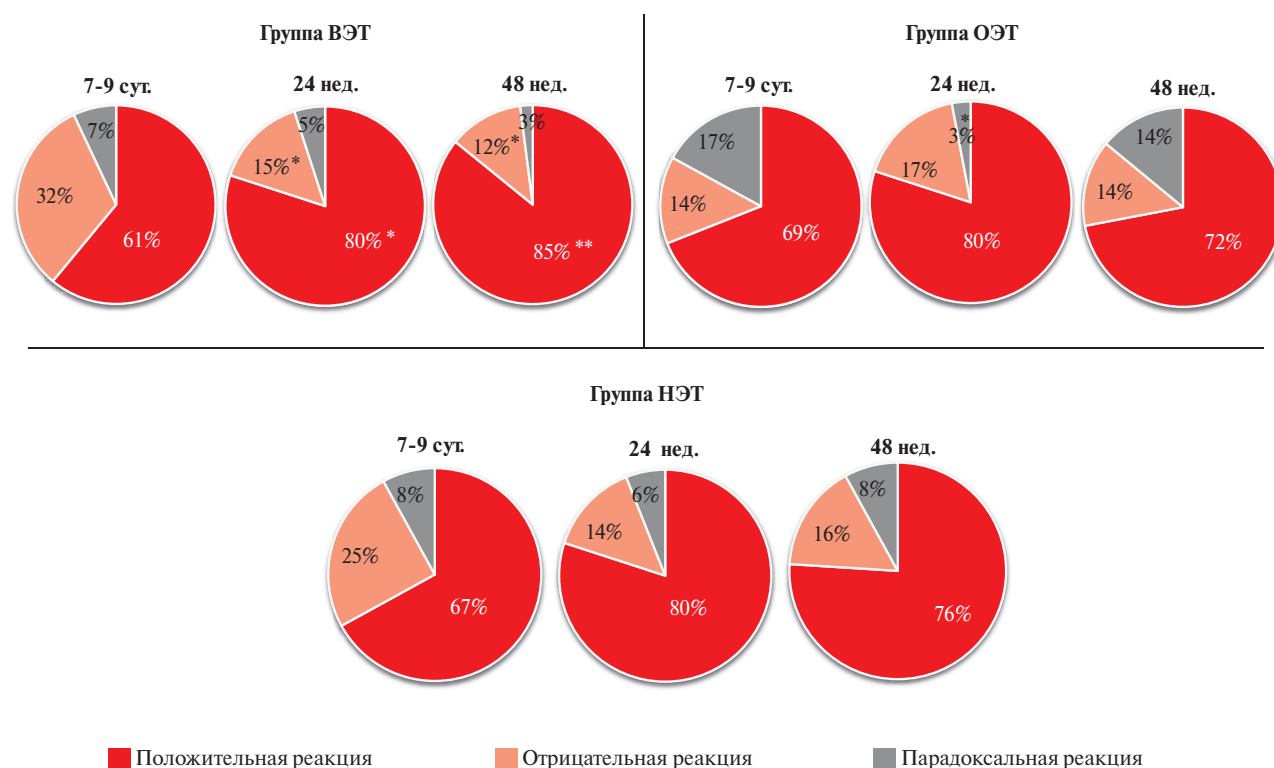


Рис. 2 ИРе у пациентов с ИМпСТ в группах сравнения.

Примечание: * — $p < 0,05$ и ** — $p < 0,01$ — достоверные отличия между значениями на 7-9 сут. и последующими визитами. ВЭТ — высокоэффективная терапия, НЭТ — недостаточно эффективная терапия, ОЭТ — относительно эффективная терапия.

ким ($\geq 2,2$ ммоль/л) на протяжении всего периода наблюдения: на 7-9 сут. — у 41 (83,7%) пациента, спустя 24 и 48 нед. — у 36 (73,5%) и 38 (77,6%) человек, соответственно.

Динамика других лабораторных параметров

По результатам биохимического анализа крови, установлено противовоспалительное действие

аторвастатина независимо от достижения ЦУ ХС ЛНП. В группе ВЭТ концентрация СРБ снизилась на 84,8% ($p < 0,01$) через 24 нед. и на 86% ($p < 0,01$) спустя 48 нед. У пациентов 2 группы зафиксировано снижение показателя на 87,4 и 80,1% ($p < 0,05$), в 3 группе — на 81,3 и 79,2% ($p < 0,01$), соответственно (таблица 2).

Таблица 3

Динамика показателей структурно-функционального состояния артерий в группах сравнения

Показатель	Группа	7-9 сут. (n=125)	24 нед. (n=125)	48 нед. (n=125)	p ₁₋₂	p ₁₋₃
		1	2	3		
Еа, мм рт.ст./мл	ВЭТ	1,81 (1,64; 1,97)	1,67 (1,51; 1,83)	1,64 (1,49; 1,79)	0,029	0,021
	ОЭТ	2,02 (1,84; 2,20)	1,86 (1,71; 2,00)	1,91 (1,74; 2,08)	0,079	0,141
	НЭТ	1,93 (1,74; 2,12)	1,84 (1,68; 2,00)	1,84 (1,69; 1,99)	0,255	0,480
Еес, мм рт.ст./мл	ВЭТ	1,69 (1,53; 1,85)	1,56 (1,36; 1,76)	1,68 (1,46; 1,90)	0,289	0,945
	ОЭТ	2,00 (1,75; 2,24)	1,87 (1,60; 2,15)	1,90 (1,64; 2,15)	0,424	0,309
	НЭТ	2,07 (1,82; 2,32)	1,95 (1,72; 2,17)	2,02 (1,80; 2,25)	0,380	0,591
Еа/Еес	ВЭТ	1,15 (1,00; 1,29)	1,15 (0,99; 1,30)	1,09 (0,93; 1,25)	0,981	0,401
	ОЭТ	1,13 (0,96; 1,29)	1,15 (0,95; 1,34)	1,20 (0,96; 1,44)	0,754	0,552
	НЭТ	1,05 (0,92; 1,18)	1,03 (0,93; 1,13)	1,03 (0,89; 1,16)	0,678	0,900
Еа/BSA, мм рт.ст./мл/м ²	ВЭТ	0,90 (0,81; 1,00)	0,82 (0,72; 0,92)	0,82 (0,73; 0,90)	0,035	0,015
	ОЭТ	1,05 (0,95; 1,15)	0,96 (0,87; 1,04)	1,00 (0,90; 1,11)	0,091	0,296
	НЭТ	1,02 (0,91; 1,13)	0,98 (0,89; 1,06)	0,96 (0,87; 1,05)	0,280	0,269
Еес/BSA, мм рт.ст./мл/м ²	ВЭТ	0,85 (0,77; 0,94)	0,80 (0,70; 0,91)	0,86 (0,74; 0,98)	0,252	0,919
	ОЭТ	1,04 (0,91; 1,17)	0,97 (0,82; 1,12)	1,00 (0,86; 1,13)	0,385	0,381
	НЭТ	1,09 (0,96; 1,22)	1,04 (0,92; 1,16)	1,05 (0,92; 1,18)	0,522	0,445
ТКИМ, мкм	ВЭТ	738,5 (690,1; 787,0)	688,2 (645,5; 730,8)	665,4 (630,2; 700,6)	0,001	0,001
	ОЭТ	765,6 (717,9; 813,0)	718,3 (675,2; 761,3)	698,6 (655,0; 742,0)	0,001	0,001
	НЭТ	790,7 (731,8; 849,7)	768,6 (719,1; 818,1)	749,1 (706,4; 791,9)	0,149	0,147
DC, 1/кПа	ВЭТ	0,021 (0,018; 0,023)	0,024 (0,021; 0,026)	0,024 (0,021; 0,027)	0,893	0,762
	ОЭТ	0,021 (0,022; 0,023)	0,018 (0,017; 0,019)	0,024 (0,024; 0,029)	0,990	0,619
	НЭТ	0,021 (0,021; 0,021)	0,019 (0,019; 0,019)	0,024 (0,024; 0,024)	0,967	0,804
Индекс α	ВЭТ	5,1 (4,3; 5,8)	4,2 (3,7; 4,7)	4,2 (3,6; 4,8)	0,031	0,038
	ОЭТ	4,8 (4,1; 5,5)	4,3 (3,8; 4,8)	4,4 (3,9; 5,0)	0,302	0,298
	НЭТ	4,9 (4,3; 5,5)	4,3 (3,9; 4,6)	4,6 (4,0; 5,3)	0,694	0,351
Индекс β	ВЭТ	10,3 (8,7; 11,8)	8,5 (7,5; 9,5)	8,6 (7,5; 9,8)	0,028	0,031
	ОЭТ	9,7 (8,2; 11,1)	8,7 (7,7; 9,6)	9,1 (8,0; 10,1)	0,026	0,352
	НЭТ	10,0 (8,8; 11,2)	8,5 (7,8; 9,2)	9,5 (8,2; 10,8)	0,025	0,357
ИРс	ВЭТ	1,5 (1,3; 1,6)	1,6 (1,3; 1,9)	1,7 (1,5; 1,9)	0,459	0,368
	ОЭТ	1,9 (1,3; 2,5)	2,1 (1,5; 2,6)	1,7 (1,4; 1,9)	0,943	0,896
	НЭТ	1,5 (1,3; 1,7)	1,5 (1,3; 1,7)	1,5 (1,3; 1,7)	0,602	0,472
ПЗВД, %	ВЭТ	10,4 (7,7; 13,0)	11,6 (9,1; 14,1)	13,0 (10,2; 15,7)	0,518	0,353
	ОЭТ	10,4 (7,1; 13,8)	13,9 (11,8; 15,9)	12,1 (8,7; 15,6)	0,172	0,369
	НЭТ	9,5 (6,4; 12,6)	12,1 (9,3; 14,9)	11,6 (9,1; 14,0)	0,398	0,301

Примечание: p — различия между исходными значениями и последующими визитами. Достоверные различия выделены жирным шрифтом. Значения представлены в виде среднего с указанием 95% доверительного интервала. ВЭТ — высокоэффективная терапия, НЭТ — недостаточно эффективная терапия, ОЭТ — относительно эффективная терапия, Еа — артериальный эластанс, Еа/BSA — артериальный эластанс, приведенный к площади поверхности тела, Еес — конечно-систолический левожелудочковый эластанс, Еес/BSA — конечно-систолический левожелудочковый эластанс, приведенный к площади поверхности тела, Еа/Еес — индекс ЛЖАС, DC — коэффициент поперечной растяжимости, ПЗВД — потокозависимая вазодилатация.

При определении лабораторного маркера сердечной недостаточности BNP на 7-9 сут. у пациентов ВЭТ его значения оказались значимо выше по сравнению с больными НЭТ ($p=0,006$). В дальнейшем выявлено значимое уменьшение количества пациентов с повышенным уровнем (≥ 100 пг/мл) к окончанию наблюдения в группах ВЭТ — с 17 (41,5%) до 7 (17,1%) больных ($p<0,01$) и ОЭТ — с 17 (48,6%) до 8 (23%) человек ($p<0,01$). В 3 группе достоверной динамики показателя не установлено: на 7-9 сут. у 18 (36,7%) пациентов, через 48 нед. у 12 (24,5%) лиц.

Анализ показателей функции почек продемонстрировал достоверное нарастание уровня креатинина на 7,8% и снижение рСКФ на 8% ($p<0,01$) в группе НЭТ к окончанию наблюдения, что свидетельствует об ухудшении фильтрационной способности почек.

Динамика показателей ЛЖАС

Высокоэффективная терапия аторвастатином сопровождалась улучшением параметров ЛЖАС (таблица 3). В частности, при сопоставимых значениях Еа в сравниваемых группах на 7-9 сут. установлено его уменьшение в группе ВЭТ к середине

наблюдения на 7,7% ($p < 0,05$) и на 9,4% ($p < 0,05$) к окончанию исследования. Аналогичные изменения зарегистрированы при изучении E_a , приведенного к площади поверхности тела, который через 24 нед. снизился на 8,9% ($p < 0,05$) и оставался на достигнутом уровне к 48 нед. ($p < 0,05$). В других группах динамики показателей не зафиксировано.

Динамика показателей локального артериального давления и жесткости

Оценка параметров УЗ исследования ОСА технологией RF на 7-9 сут. продемонстрировала сопоставимые значения всех анализируемых показателей в группах сравнения. В дальнейшем в группе ВЭТ выявлено снижение ТКМ спустя 24 и 48 нед. наблюдения на 6,8-9,9%, индексов жесткости α на 17,6%, β на 17,5-16,5% (таблица 3). В группе ОЭТ на фоне лечения ТКМ ОСА уменьшилась на 6,2% через 24 нед. и на 8,7% через 48 нед. Регресс индекса жесткости β у пациентов групп ОЭТ и НЭТ на 10,3% и 15%, соответственно, отмечен только к 24 нед. с последующим возвращением к исходным значениям.

Динамика показателей ЭФ

По результатам динамики ИРе в группах сравнения проанализирован тип реакции плечевой артерии в ответ на пробу с реактивной гиперемией. Положительную реакцию диагностировали по увеличению показателя $> 1,1$, что свидетельствует об адекватности ауторегуляторных механизмов сосудистого тонуса. Отрицательную реакцию выявляли при значениях ИРе от 0,9 до 1,1; парадоксальную – при $< 0,9$.

Диагностировано уменьшение частоты отрицательной и прирост положительной реакции по ИРе лишь в группе ВЭТ через 24 и 48 нед. ($p = 0,04$). В свою очередь, в группе ОЭТ отмечалось снижение частоты парадоксальной реакции только на промежуточном визите (рисунок 2).

Обсуждение

Среди всей кардиоваскулярной патологии ИБС сохраняет лидирующие позиции в качестве причины фатального исхода. По данным Wang F, et al. (2021) в 2017г показатель фатального исхода по причине ИБС составил 8,9 млн человек в мире [15]. Несомненно, внушают оптимизм данные Росстата о снижении смертности от ИБС до 453,3 тыс. человек в 2018г vs 625,5 тыс. в 2005г. Летальные исходы от острого ИМ в России снизились с 64,0 до 56,9 тыс. за указанный период, и поиск путей для дальнейшего снижения продолжается [16].

Внедрение реперфузионной терапии с использованием первичного чрескожного коронарного вмешательства или фармакоинвазивной стратегии в первые 12 ч от начала заболевания позволило снизить летальность и нефатальные осложнения [5]. В свою очередь, медикаментозное лечение

в рамках государственных гарантий направлено на улучшение качества жизни и отдаленного прогноза.

Гиполипидемическая терапия является обязательным компонентом фармакотерапии пациентов с ИМпСТ уже с ранних сроков заболевания и должна продолжаться неопределенно долго в постинфарктном периоде. Лечение статинами в максимальных дозах, в первую очередь аторвастатином, сопряжено со снижением риска кардиоваскулярной смерти, нефатального ИМ, мозгового инсульта, коронарной реваскуляризации [17].

На наш взгляд, заслуживало внимания сопоставление вазопротективных эффектов в рамках одного исследования в зависимости от достижения ЦУ ХС ЛНП.

В основе действия ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы лежит не только нормализация липидного обмена, но и множество плеiotропных эффектов. Ингибирование превращения ГМГ-КоА в мевалоновую кислоту при приеме аторвастатина предотвращает синтез не только ХС, но и других важных промежуточных соединений — изопреноидов фарнезилпирофосфата и геранилгеранилпирофосфата. Последние участвуют в посттрансляционной модификации и активации внутриклеточных сигнальных белков: ядерные ламинаты, Ras, Rho, Rab, Rac, Ral, Rap и др. [6, 7]. В частности, Ras и Rho играют роль в клеточной сигнализации, дифференцировке и пролиферации клеток, миелинизации, регуляции динамики актинового цитоскелета, эндо- и экзоцитозе. Rho и Rho-ассоциированные киназы (ROCK) участвуют в регуляции сокращения гладкомышечных клеток сосудов. С другим сигнальным белком Rac связывают развитие гипертрофии миокарда, ремоделирование актинового цитоскелета и выработку активных форм кислорода [7, 18].

Важно, что нарушение синтеза сигнальных белков сопровождается активацией эндотелиальной NO-синтазы (eNOS), увеличением продукции и биодоступности оксида азота [6]. Антиоксидантный эффект аторвастатина связан с уменьшением образования свободных радикалов в сердце и сосудах, нормализацией экспрессии никотинамидадениндинуклеотидфосфат-Н-(НАДФН)-оксидазы. Препарат вызывает значительное снижение уровня фактора некроза опухоли-1, интерлейкина-6, малонового диальдегида и повышение активности супероксиддисмутазы, что объясняет его кардиопротективное и антиоксидантное действие [19].

Максимально выраженная динамика уровней ХС ЛНП и ОХС закономерно наблюдалась в группе ВЭТ, что обусловлено принципом разделения больных ИМпСТ на группы. Частота выявления повышенных значений маркера резидуального риска сердечно-сосудистых событий — ХС неЛВП [20] — также снизилась в наибольшей степени на фоне высокоэффективного лечения аторвастатином.

Оценка биохимических маркеров является важным компонентом диагностики и долгосрочного прогнозирования у пациентов с различными вариантами ИБС. Интересно, что динамика концентрации в крови СРБ в группах ВЭТ, ОЭТ и НЭТ не зависела от достижения ЦУ ХС ЛНП. В целом, выраженный регресс СРБ обусловлен не только терапией аторвастатином в высоких дозах, но и окончанием репаративных процессов в миокарде. Важно, что в настоящей работе ВЭТ и ОЭТ аторвастатином сопровождалось благоприятным уменьшением патологических значений BNP. Кроме того, при недостижении ЦУ ХС ЛНП отмечено ухудшение почечной функции к 48 нед. наблюдения. В то же время в группах ВЭТ и ОЭТ значения креатинина и рСКФ не претерпели изменений.

Важным фактором сердечно-сосудистой деятельности является ЛЖАС, представляющее собой отношение Ea/Ees [12]. Показатель Ea отражает постнагрузку на сердце и определяется импедансом аорты, общим сосудистым сопротивлением, податливостью и жесткостью артерий, продолжительностью сердечного цикла. Показатель Ees характеризуется сократимостью и систолической жесткостью ЛЖ. В клинической практике используют инвазивные и неинвазивные методики определения ЛЖАС, основанные на оценке диаграммы “давление-объем” [12, 21].

В физиологических условиях динамическое взаимодействие ЛЖ и артериального русла обеспечивает оптимальный сердечный выброс и артериальное давление для перфузии органов и тканей [22]. Потеря эластичности и повышение жесткости артериальной стенки увеличивают постнагрузку на ЛЖ. Как следствие, повышается потребность миокарда в кислороде, перфузионное давление в коронарных артериях снижается. Развиваются гипоксия и ишемия миокарда, ухудшается систолическая и диастолическая функции ЛЖ [12].

Оценка ЛЖАС имеет независимую диагностическую и прогностическую ценность и может использоваться для уточнения стратификации риска и мониторинга терапевтических вмешательств при различной кардиоваскулярной патологии [12]. Согласно данным Antonini-Canterin F, et al. (2013), показатель Ea/Ees независимо коррелирует с уровнем BNP и прогнозирует фатальные исходы в отдаленном периоде у пациентов с ИМ в анамнезе [23]. В группах сравнения параметр ЛЖАС не претерпел изменений. Однако у пациентов группы ВЭТ отмечено благоприятное снижение Ea , в т.ч. приведенного к площади поверхности тела, что отражает улучшение системного Ea и уменьшение результирующего периферического сосудистого сопротивления [24].

В соответствии с согласованным мнением российских экспертов [25], артериальная жесткость

представляет собой интегральный показатель, отражающий комплексное воздействие неблагоприятных сердечно-сосудистых факторов на протяжении жизни. Поэтому представляется целесообразной регистрация показателей сосудистой ригидности у пациентов в постинфарктном периоде для оценки эффективности проводимой фармакотерапии и прогноза. Вазопротективные эффекты статинов были продемонстрированы в ряде исследований у пациентов с различными ССЗ. В частности, применение статинов у пациентов с ИМпСТ оказывает позитивное действие на артериальную стенку: восстанавливает структурное и функциональное состояние эндотелия, уменьшает объем атеросклеротической бляшки, адгезию лейкоцитов и тромбоцитов, сокращает продукцию провоспалительных цитокинов, снижая частоту повторных сердечно-сосудистых событий [6, 26].

Интересно отметить, что в некоторых испытаниях регистрировался дозозависимый эффект аторвастатина по влиянию на сосудистое русло [26, 27]. В исследовании Virani SS, et al. (2014) улучшение структурно-функциональных свойств артерий наблюдалось только при достижении целевых значений ХС ЛНП [28]. Таким образом, влияние статинов на артериальную стенку связано не только с гиполипидемическим эффектом, но и их плеiotропным действием, которое обусловлено снижением экспрессии матриксных металлопротеиназ, активацией протеинкиназы Akt, увеличением экспрессии эндотелиальной NO-синтазы (eNOS) и выработки оксида азота, а также подавлением свободных радикалов [29].

Примечательно, что в настоящем исследовании только у пациентов группы ВЭТ зарегистрировано максимально выраженное улучшение ТКИМ и показателей жесткости ОСА на протяжении всего времени наблюдения. Улучшение ЭФ в этой группе проявлялось снижением частоты отрицательной и увеличением положительной реакции плечевой артерии в ответ на реактивную гиперемии.

Ограничения исследования. Ограничениями настоящего исследования являются отсутствие комбинированной гиполипидемической терапии и титрации аторвастатина 40 мг при недостижении ЦУ ХС ЛНП в соответствии с актуальными в период включения больных стандартами оказания помощи при ИМпСТ.

Заключение

В настоящее время не вызывает сомнений важность раннего назначения аторвастатина в высокой дозе уже в первые часы от начала ИМ, что обусловлено как его гиполипидемическим действием, так и множеством плеiotропных эффектов. Результаты настоящего исследования демонстрируют важность достижения ЦУ ХС ЛНП для максимально

выраженной благоприятной динамики BNP, характеристик ЭФ и артериальной системы. Представляется целесообразным периодический контроль липидного спектра для своевременного выявления снижения гиполипидемического эффекта и медикаментозной коррекции. Это важно, поскольку наиболее выраженные плейотропные эффекты

аторвастатина отмечены только в группе ВЭТ на протяжении всего 48-недельного периода наблюдения.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

1. World health statistics 2020: monitoring health for the SDGs, sustainable development goals. Geneva: World Health Organization, 2020. p.77. ISBN 978-92-4-000510-5 (electronic version).
2. Drapkina OM, Samorodskaya IV, Starinskaya MA, Boytsov SA. Comparison of Russian regions by standardized mortality rates from all causes and circulatory system diseases in 2006-2016. The Russian Journal of Preventive Medicine. 2018;21(4):4-12. (In Russ.) Дракпина О.М., Самородская И.В., Старинская М.А., Бойцов С.А. Сравнение российских регионов по уровню стандартизованных коэффициентов смертности от всех причин и болезней системы кровообращения в 2006-2016 гг. Профилактическая медицина. 2018;21(4):4-12. doi:10.17116/profmed20182144.
3. Samorodskaya IV, Starinskaya MA, Semyonov VYu, Kakorina EP. Nosologically and age-stratified mortality structure from cardiovascular diseases in the years 2006 and 2014. Russian Journal of Cardiology. 2016;(6):7-14. (In Russ.) Самородская И.В., Старинская М.А., Семёнов В.Ю., Какорина Е.П. Нозологическая и возрастная структура смертности от болезней системы кровообращения в 2006 и 2014 годах. Российский кардиологический журнал. 2016;(6):7-14. doi:10.15829/1560-4071-2016-6-7-14.
4. Cardiovascular prevention 2017. Russian national guidelines. Russian Journal of Cardiology. 2018;(6):7-122. (In Russ.) Кардиоваскулярная профилактика 2017. Российские национальные рекомендации. Российский кардиологический журнал. 2018;(6):7-122. doi:10.15829/1560-4071-2018-6-7-122.
5. Russian Society of Cardiology (RSC). Acute myocardial infarction with ST segment elevation of the electrocardiogram. Clinical guidelines 2020. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(11):4103. (In Russ.) Российское кардиологическое общество (РКО). Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(11):4103. doi:10.15829/29/1560-4071-2020-4103.
6. Oesterle A, Laufs U, Liao JK. Pleiotropic Effects of Statins on the Cardiovascular System. Circ Res. 2017;120(1):229-43. doi:10.1161/CIRCRESAHA.116.308537.
7. Kavalipati N, Shah J, Ramakrishnan A, et al. Pleiotropic effects of statins. Indian J Endocrinol Metab. 2015;19(5):554-62. doi:10.4103/2230-8210.163106.
8. Aronov DM, Bubnova MG. Pleiotropic effects of statins at the present stage of their study (emphasis on atorvastatin). Cardiosomatics. 2012;3:3-5. (In Russ.) Аронов Д.М., Бубнова М.Г. Плейотропные эффекты статинов на современном этапе их изучения (фокус на аторвастатин). Кардиосоматика. 2012;3:3-5. doi:10.26442/CS44996.
9. Oleynikov VE, Khromova AA, Abramova EA, et al. Highly effective lipid-lowering therapy on local vascular stiffness and symptoms of chronic heart failure in patients with postinfarction cardiosclerosis. "Arterial'naya Gipertenziya" ("Arterial Hypertension"). 2020;26(1):75-84. (In Russ.) Олейников В.Э., Хромова А.А., Абрамова Е.А. и др. Влияние высокоэффективной липидснижающей терапии на локальную сосудистую ригидность и симптомы хронической сердечной недостаточности при постинфарктном кардиосклерозе. Артериальная гипертензия. 2020;26(1):75-84. doi:10.18705/1607-419X-2020-26-1-75-84.
10. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). Russian Journal of Cardiology. 2019;(3):107-38. (In Russ.) Четвертое универсальное определение инфаркта миокарда (2018). Российский кардиологический журнал. 2019;(3):107-38. doi:10.15829/1560-4071-2019-3-107-138.
11. Diagnostics and correction of lipid metabolism disorders in order to prevent and treat atherosclerosis. Russian recommendations, VII revision. Atherosclerosis and dyslipidemia. 2020;1(38):7-42. (In Russ.) Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации, VII пересмотр. Атеросклероз и дислипидемии. 2020;1(38):7-42. doi:10.34687/2219-8202.JAD.2020.01.0002.
12. Ikonomidis I, Aboyans V, Blacher J, et al. The role of ventricular-arterial coupling in cardiac disease and heart failure: assessment, clinical implications and therapeutic interventions. A consensus document of the European Society of Cardiology Working Group on Aorta & Peripheral Vascular Diseases, European Association of Cardiovascular Imaging, and Heart Failure Association. Eur J Heart Failure. 2019;21:402-24. doi:10.1002/ehf.1436.
13. Shabrov AV, Apresyan AG, Dobkes AL, et al. Current Methods of Endothelial Dysfunction Assessment and their Possible Use in the Practical Medicine. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2016;12(6):733-42. (In Russ.) Шабров А.В., Апресян А.Г., Добкес А.Л. и др. Современные методы оценки эндотелиальной дисфункции и возможности их применения в практической медицине. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2016;12(6):733-42. doi:10.20996/1819-6446-2016-12-6-733-742.
14. Diagnostics and correction of lipid metabolism disorders in order to prevent and treat atherosclerosis. Russian recommendations VI revision. Journal of Atherosclerosis and Dyslipidemias. 2017;3(28):5-22. (In Russ.) Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации VI пересмотр. Атеросклероз и дислипидемии. 2017;3(28):5-22.
15. Wang F, Yu Y, Mubarik S, et al. Global Burden of Ischemic Heart Disease and Attributable Risk Factors, 1990–2017: A Secondary Analysis Based on the Global Burden of Disease Study 2017. Clin Epidemiol. 2021;13:859-70. doi:10.2147/CLEP.S317787.
16. Healthcare in Russia. 2019: Stat.sb. M.: Rosstat, 2019. p. 170. (In Russ.) Здравоохранение в России. 2019: Стат.сб. М.: Росстат, 2019. с. 170. ISBN: 978-5-89476-470-2.
17. Recommendations ESC for the management of patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction 2017. Russian Journal of Cardiology 2018;(5):103-58. (In Russ.) Рекомендации ЕОК по ведению пациентов с острым инфарктом миокарда

- с подъемом сегмента ST 2017. Российский кардиологический журнал. 2018;(5):103-58. doi:10.15829/1560-4071-2018-5-103-158.
18. Margaritis M, Channon KM, Antoniades C. Statins as Regulators of Redox State in the Vascular Endothelium: Beyond Lipid Lowering. *Antioxid Redox Signal*. 2014;20(8):1198-215. doi:10.1089/ars.2013.5430.
19. Rohilla A, Rohilla S, Kumar A, et al. Pleiotropic effects of statins: A boulevard to cardioprotection. *Arab J Chem*. 2016;9(1):21-7. doi:10.1016/j.arabjc.2011.06.025.
20. Suzuki K, Oikawa T, Nochioka K, et al. Elevated Serum Non-HDL (High-Density Lipoprotein) Cholesterol and Triglyceride Levels as Residual Risks for Myocardial Infarction Recurrence Under Statin Treatment. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2019;39:934-44. doi:10.1161/ATVBAHA.119.312336.
21. Chirinos JA, Sweitzer N, et al. Ventricular-Arterial Coupling in Chronic Heart Failure. *Card Fail Rev*. 2017;3(1):12-8. doi:10.15420/cfr.2017.4:2.
22. Zhou X, Pan J, Wang Y, et al. Left ventricular-arterial coupling as a predictor of stroke volume response to norepinephrine in septic shock — a prospective cohort study. *BMC Anesthesiol*. 2021;21(1):56. doi:10.1186/s12871-021-01276-y.
23. Antonini-Canterin F, Poli S, Vriz O, et al. The Ventricular-Arterial Coupling: From Basic Pathophysiology to Clinical Application in the Echocardiography Laboratory. *J Cardiovasc Echogr*. 2013;23(4):91-5. doi:10.4103/2211-4122.127408.
24. Kobalava ZhD, Kotovskaya YuV, Villeval'de SV, et al. Ventricular-arterial interaction: the influence of arterial hypertension and a role in the pathogenesis of heart failure with a reduced and intact ejection fraction. Arterial hypertension. 2013;19(5):405-18. (In Russ.) Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В., Виллевадьде С.В. и др. Желудочно-артериальное взаимодействие: влияние артериальной гипертонии и роль в патогенезе сердечной недостаточности со сниженной и сохранной фракцией выброса. *Артериальная гипертензия*. 2013;19(5):405-18. doi:10.18087/cardio.2627.
25. Vasyuk Yu, Ivanova SV, Shkol'nik EL, et al. Consensus opinion of Russian experts on the assessment of arterial stiffness in clinical practice. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2016;15(2):4-19. (In Russ.) Васюк Ю.А., Иванова С.В., Школьник Е.Л. и др. Согласованное мнение российских экспертов по оценке артериальной жесткости в клинической практике. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2016;15(2):4-19. doi:10.15829/1728-8800-2016-2-4-19.
26. Gavazzoni M, Gorga E, Derosa G, et al. High-dose atorvastatin versus moderate dose on early vascular protection after ST-elevation myocardial infarction. *Drug Des Devel Ther*. 2017;11:3425-34. doi:10.2147/DDDT.S135173.
27. Tousoulis D, Oikonomou E, Siasos G, et al. Dose-dependent effects of short term atorvastatin treatment on arterial wall properties and on indices of left ventricular remodeling in ischemic heart failure. *Atherosclerosis*. 2013;227(2):367-72. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2013.01.015.
28. Virani SS, Woodard LD, Akeroyd JM, et al. Is high-intensity statin therapy associated with lower statin adherence compared with low-to moderate-intensity statin therapy? Implications of the 2013 American College of Cardiology. American Heart Association Cholesterol Management Guidelines. *Clin Cardiol*. 2014;37(11):653-9. doi:10.1002/clc.22343.
29. Fulcher J, O'Connell R, Voysey M, et al. Cholesterol Treatment Trialists (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: meta-analysis of individual data from 174,000 participants in 27 randomised trials. *Lancet*. 2015;385(9976):1397-405. doi:10.1016/S0140-6736(14)61368-4.